

4. 放射性標識体による被験者の内部被ばくに対する考え方

(1) AMSを用いる場合において、国際放射線防護委員会（ICRP）勧告以下で実施可能とされているが、この場合においても内部被ばくに関する評価が必要と考えて良いか。

○ ご指摘のとおりであり、その旨明確に記載します。

(2) 国際放射線防護委員会（ICRP）勧告に関する引用文献として、Publication 68 が引用されているが、一般公衆の年間線量限度を勧告するpublication 60の方がより適切ではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(3) AMSを用いる場合の上限線量を規定する必要はないか。

○ 本文記載のとおり、マイクロドーズ臨床試験における使用線量としては、一般的にICRPによる勧告に示された「一般公衆の年間被ばく線量限度」以下で実施可能であること、また個々の臨床試験ごとに被験者の内部被ばくについて評価を実施することとされていることから、上限をガイドラインで規定する必要は乏しいと考えます。

(4) AMSを用いる場合において、障防法の規定に基づく下限数量以下で実施可能である旨の記載があるが、同法に基づく下限数量は内部被ばくの有無を勘案して設定したものではなく、ICRPによる勧告で示された線量との比較で十分ではないか。

○ ご指摘のとおり、マイクロドーズ臨床試験のガイドラインとしてはICRPによる勧告で示された線量との比較において、それ以下で実施されることを示すことで十分と考えますが、障防法は「放射性同位元素の使用その他の取扱いを規制することにより、これらによる放射線障害を防止し、公共の安全を確保することを目的」とする法律であり、同法で規定する下限数量以下であることも参考情報として有用と考え、注4-2に記載することにします。

(5) 注 4-3 及び 4-4 については、AMSを用いる場合とPETを用いる場合の両者に関連することから、その旨明確にした方がよいのではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正いたします。

(6) 注 4-3 に関し、AMSを用いる場合においては、有色動物を用いた体内分布試験が原則必要と考えて良いか。

○ ご指摘のとおりです。

(7) 注 4-1 におけるICRPの体内動態モデルに関する記載について、ICRPの実効線量及び線量係数については成人についてのものであるから、その旨明確にした方がよいのではないか。

また、関連する引用文献 10)については、ICRPのpublication 72 を直接引用した方がよいのではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(8) 注 4-1 における「ヒトに 500nCi 投与した場合の線量係数は、 $10.7 \mu\text{Sv}/18.5\text{kBq}$ と計算される。」とあるが、「成人に 500nCi 投与した場合の実効線量は、 $10.7 \mu\text{Sv}$ と計算される。」が正しいのではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(9) 注 4-1 において、 ^{14}C を 500nCi 経口投与した場合の実効線量に 100 倍の安全係数をかけて一般公衆の被ばく線量限度と比較しているが、放射線領域において安全係数 100 倍は一般的ではなく、個別ケース毎に係数を考慮すべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ修正します。

(10) 注 4-3 において、 ^{14}C に関する動物体内分布試験について詳細な方法が示されているが、必ずしもこの方法にこだわらなくても良いか。

○ ご指摘の動物体内分布試験については、医薬品の開発過程においては、

マイクロドーズ臨床試験実施前に実施すること以外に頻繁に行われているとは思われないことから、一般的な試験法として紹介しました。

この試験法にこだわらず、これと同等以上の試験を実施することは差し支えないと考えます。

(11) 注 4-4 における「国際的に認められた方法」とは、具体的にどのようなものが該当するか。

○ 注 4-1 に記載している「ミルド法」が該当すると考えられます。

5. 被験物質の品質管理に対する考え方

(1) 「マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち、標識していない被験物質については、その前に実施する非臨床試験で用いたものと同じロットで実施することが望ましい。」旨の記載があるが、放射性標識体の場合には必ずしも非臨床試験で用いたものと同じのロットを求めていることから、標識していない被験物質についても、同一ロットでなくても良いのではないか。

○ 標識していない被験物質について非臨床試験で用いたロットと異なるものをマイクロドーズ臨床試験に用いる場合には、両ロット間の同等性を適切な方法により示す必要があります。

(2) 「一般に放射性標識体による非臨床試験の実施は困難であり、」とあるが、実施困難であるかどうかは個別事情にもより、可能であれば実施を妨げるものではないと考えるので、該当部分は適切な表現に変更する必要があるのではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「放射性標識体による非臨床試験の実施が困難な場合、標識していない被験物質による非臨床試験の結果は、厳密には放射性標識体そのものに関する結果とは言い難い。」

(3) 「マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質については、放射性標識体であっても、繰り返し何回も製造するケースはまれであり、むしろ1回の製造で必要量を賄うケースが一般的と考える。」とあるが、半減期の短い放射性標識体の場合、むしろ繰り返し製造することの方が一般的であることから、適切な表現に変更する必要があるのではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質については、繰り返し何回も製造せずに1回の製造で必要量を賄う場合がある。」

(4) マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の不純物については、極めて微量な成分を管理しなければならないことから、例えば、一定量以上の不純物について管理することとしてもよいか。

○ 試験の目的に応じて、適宜、一定量以上の不純物を管理することとして支障ないと考えます。

(5) 放射性標識体の製造方法について、標識していない被験物質の製造方法と異なる工程がある場合の考え方を示しているが、製法変更に伴う品質への影響を検証する主旨をもう少しわかりやすくできないか。

また、放射性物質としての化学的純度を検証すべきであり、ICHのガイドラインを参考にするなど、その旨明示できないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します

「放射性標識体の製造方法について、標識していない被験物質の製造方法と異なる工程がある場合、標識していない被験物質の品質管理を基本として、特に未知の不純物の有無や不純物プロファイルを検討するなど、当該製造工程の差異が品質に及ぼす影響を及ぼすかについて検討する必要がある（注5-3）。

また、放射性標識体が適切な放射化学的純度を有していること、不純物に有意な放射活性がないことの確認等を行う必要がある。

その場合、前者の不純物に係る検討については、関連するICHのガイドライン（ICHQ3A）の考え方を参考にするとともに、前者及び後者の放射性純度等について、必要に応じ、非放射性原料を用いて放射性標識体の合成と同じ方法で一連の製造の実施（いわゆる「コールド・ラン」）を

検討すべきである。」

(6) PETで測定する場合、「無菌試験などの生物学的検査については、必ずしもロット毎の試験実施を要求するものではない。」とあるが、半減期が短いというPETに用いる放射性標識体の特性上、全てのロットについてマイクロドーズ臨床試験前に無菌試験を実施することは困難であっても、ロット毎の無菌試験は実施すべきであり、その旨誤解のないよう記載すべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します

「無菌試験などの生物学的検査について、治験薬GMPでは、通常、ロットごとに被験者への投与前の試験実施を求めているが、PETで測定する場合、その半減期が短いことなどから、マイクロドーズ臨床試験の実施前に無菌試験を完了することが困難と考えられる。この場合、マイクロドーズ臨床試験実施前にバリデーションやベリフィケーションなどの適切な方法により当該無菌工程に問題がないことを確認し、全てのロットについて無菌試験を実施することとした上で、無菌試験の完了前にマイクロドーズ臨床試験を実施する。」

(7)「従来の工程に重要な製造工程の追加・変更を行う場合、変更後の製造工程により得られた被験物質による非臨床試験を改めて実施する必要がある」旨の記載があるが、例として適切か。

またその場合、全ての非臨床試験を実施する必要はないのではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「従来の工程に重要な製造工程の追加・変更を行う場合、治験薬GMPを遵守するほか、変更後の製造工程により得られた被験物質について、追加変更した製造工程の影響を勘案し、必要な非臨床試験をあらためて実施する。」

(8) 被験物質を静脈内注射する場合の無菌性担保に関する記載があるが、放射性標識体を希釈するプロセスのみならず、投与するまでの一連の過程内で無菌性は保証すべきであり、適切な表現とした方がよいのではないか。

○ ご指摘を踏まえ、修正します。

(9) AMSで使用する¹⁴C標識化合物について、これを標識していない被験物質で希釈して用いることから、治験薬GMPに基づいて実施する不純物プロファイル等の品質確認は、希釈後のものを対象に実施してよいか。

○ 個別の事情によると思われるが、そのような手法をとることの妥当性を検討した上で採用することはありうると思います。

なお、その場合、妥当性の検討について、文書により記録を保存しておくべきと考えます。

(10) 「5 (3) 治験薬の交付」については、GCP省令の改正を踏まえた記載とすべきではないか。

○ ご指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

「(3) 治験薬の交付

ここでは、被験物質の委託製造と関連して、その交付に関する主な留意点について述べる。

① 治験依頼者は、GCP省令第17条第1項の規定に基づき、当該治験依頼者の責任のもとで、治験薬の品質確保、運搬及び受領を確実にを行うことを前提に、外部事業者又は実施医療機関等の第三者に被験物質の交付を委託することが可能である。

② なお、委託に当たり、治験依頼者は第三者との間で文書により必要な契約を行うべきである。契約に当たっては、例えば、当該委託に係る業務の範囲、業務の手順、当該委託に係る業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを治験依頼者が確認できる旨等について規定するべきである。」

6. その他の留意事項

(1) 「治験審査委員会においては、内部被ばくに関する事、用量設定に関する事、測定機器に関する事その他のマイクロドーズ臨床試験に特有の事項についても十分な検討がなされる必要がある」旨の記載があるが、AMSに用いる¹⁴C放射性標識体の場合、被験者の内部被ばくとしては、一般公衆の受ける年間被ばく線量以下で実施可能であり、治験審査委員会での検討は不要ではないか。

- ^{14}C 放射性標識体を使用する場合であっても、被験者の内部被ばく線量が一般公衆の受ける年間被ばく線量以下であることを確認するなど、治験審査委員会においても適切な検討がなされる必要があります。

(2) 妊娠可能な女性、妊婦、小児、特定の患者などの集団でマイクロドーズ臨床試験を実施する場合の留意事項についての記載があるが、妊婦や患者に対するマイクロドーズ臨床試験の実施は、あまり想定されないのではないか。

- ご指摘を踏まえ、修正いたします。

(3) 被験者の選定及び適格基準の中で、マイクロドーズ臨床試験におけるリスク・ベネフィットの比較考量についての言及があるが、健康被験者に対する投与について、リスク・ベネフィットの考え方は馴染まないのではないか。

- ご指摘を踏まえ、修正いたします。

(4) 被験者への説明と同意の中で、内部被ばくについての説明の例として「日常生活レベルを超えない」としているが、「自然放射線レベルを超えない」といった表現が適切と考える。

- 「自然放射線レベル」という用語を用いるのであれば、それが如何なるものか、被験者に適切に理解いただく工夫が必要と考えます。

(5) 被験者への説明と同意の中で、健康被害が生じた場合の補償に関する言及があるが、これはマイクロドーズ臨床試験に特有の事項ではなく、治験一般に求められていることではないか。

- ご指摘のとおりであり、より適切な表現にします。

(了)